



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20010850A A2

HR P20010850A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 C 227/08**
C 07 C 229/58

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 16.11.2001.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2002.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US00/03982

Datum podnošenja međunarodne prijave 16.02.2000.

(87) Broj međunarodne objave: WO 00/64856

Datum međunarodne objave 02.11.2000.

(31) Broj prve prijave: 60/130,384

(32) Datum podnošenja prve prijave: 21.04.1999.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

Warner-Lambert Company, 201 Tabor Road, Morris Plains, 07950 NJ, US

(72) Izumitelj:

Michael Huai Gu Chen, 3114 Fairhaven Court, An Arbor, 48105 MI, US

(74) Punomoćnik:

Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

POSTUPAK ZA DOBIVANJE 2-(N-FENILAMINO) BENZOJEVE KISELINE

(57) Sažetak: Ovaj izum se odnosi na postupak za dobivanje 2-(N-fenilamino)benzojeve kiseline povezivanjem benzojeve kiseline i anilina upotrebom heksametilidisilazida alkalijskog metala kao baze.

HR P20010850A A2

OPIS IZUMA**Područje izuma**

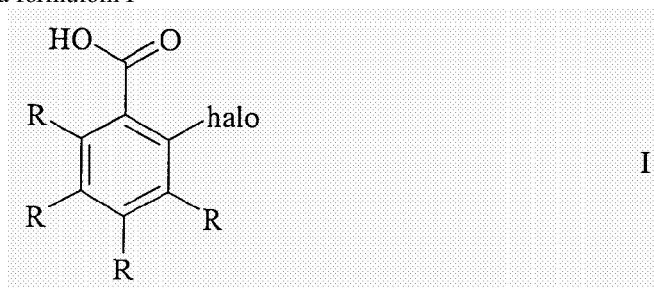
- 5 Ovaj izum se odnosi na postupak za dobivanje 2-(N-fenilamino)benzojeve kiseline povezivanjem benzojeve kiseline i anilina.

Pozadina izuma

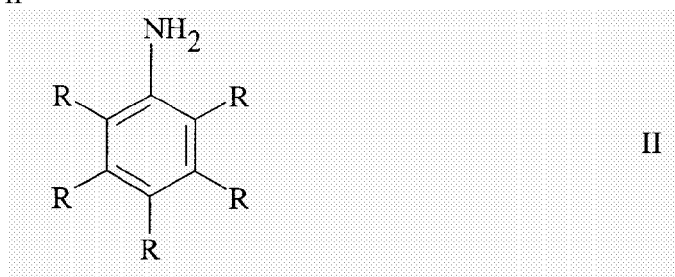
- 10 Spoj 2-(2-kloro-4-jodo-fenilamino)-N-ciklopropilmetoksi-3,4-difluoro-benzamin je bio razvijen kao selektivni MEK-1 inhibitor za tretman proliferativnih bolesti, uključujući rak, restenozu, psoriazu i aterosklerozu. Vidi, na primjer, US patent pod aplikacijskim brojem 60/051,440, od 1. srpnja 1997., ili PCT patent publicirani pod brojem WO 99/01426, od 14. siječnja 1999., koji su ovdje uključeni s referencom. Jedan od potrebnih međuprodukata da bi se dobio 2-(2-kloro-4-jodo-fenilamino)-N-ciklopropilmetoksi-3,4-difluoro-benzamin je 2-(N-fenilamino)benzojeva kiselina. Ovaj
15 izum daje postupak za dobivanje 2-(N-fenilamino)benzojevih kiselina.

Bit izuma

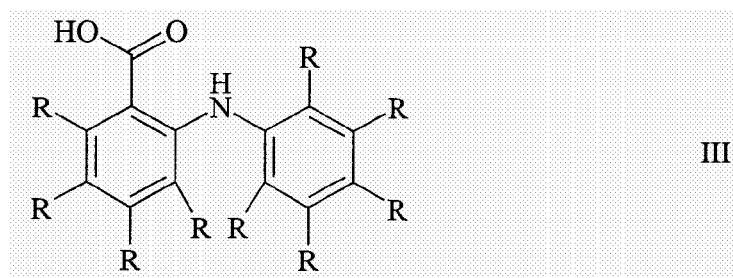
- 20 Ovaj izum daje postupak za dobivanje 2-(N-fenilamino)benzojevih kiselina, postupak obuhvaća korak u kojem benzojeva kiselina prikazana formulom I



i anilin prikazan formulom II



- 25 reagiraju s heksametildisilazidom alkalijskih metala da bi dali 2-(N-fenilamino)benzojevu kiselinu prikazanu formulom III



u kojoj svaki R nezavisno predstavlja vodik, halogen, C₁-C₆ alkil, -OC₁-C₆ alkil, CN, ili NO₂.

- 30 U preferiranom ostvarenju izuma, heksametildisilazid alkalijskog metala je litijev heksametildisilazid (LiHMDS).

U drugom preferiranom ostvarenju izuma, heksametildisilazid alkalijskog metala čini u odnosu na benzojevu kiselinu približno 3 ekvivalenta ili više.

- 35 U drugom preferiranom ostvarenju izuma, halo supstituent na položaju 2 benzojeve kiseline je fluor.

U drugom preferiranom ostvarenju izuma, reakcija je provedena pri temperaturi od približno $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ do približno $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ u polarnom aprotičnom otapalu.

U još više preferiranom ostvarenju, otapalo je tetrahidrofuran.

U drugom preferiranom ostvarenju izuma, benzojeva kiselina je 2,3,4-trifluorobenzojeva kiselina, a anilin je 2-kloro-4-jodoanilin.

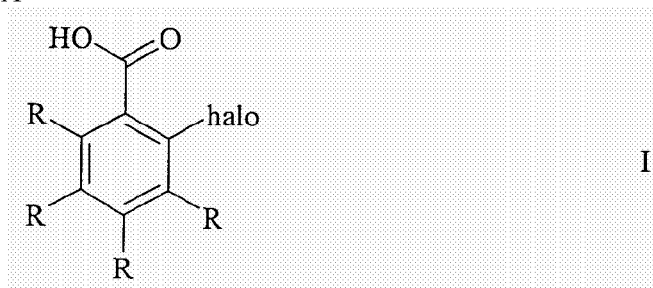
U drugom preferiranom ostvarenju izuma, benzojeva kiselina i anilin su dani u molarnom omjeru od približno 1:1.

U drugom preferiranom ostvarenju izuma, jedan ili više supstituenata R na anilinu predstavljaju skupinu koja daje elektrone.

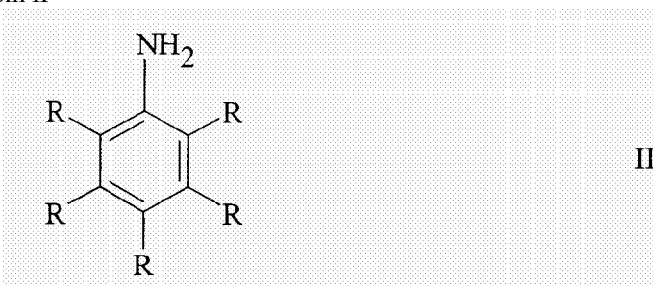
U drugom preferiranom ostvarenju izuma, skupina koja daje elektron na anilinu je $-\text{OCH}_3$.

Detaljni opis izuma

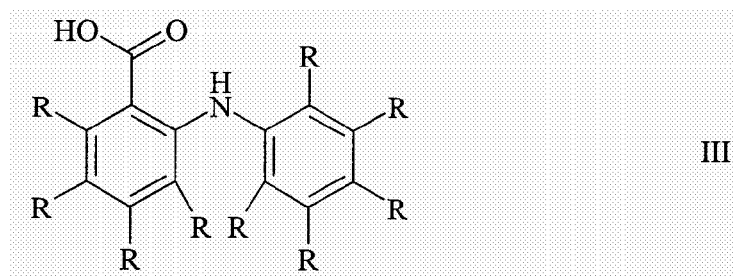
Ovaj izum daje postupak za dobivanje 2-(N-fenilamino)benzojevih kiselina. Postupak obuhvaća povezivanje benzojeve kiseline prikazane formulom I



i anilina prikazanog formulom II



upotrebom heksametildisilazida alkalijskog metala kao baze, čime je dobivena 2-(N-fenilamino)benzojeva kiselina prikazana formulom III



Ta reakcija povezivanja preferirano koristi približno 1 ekvivalent benzojeve kiseline i anilina. Stoga, je molarni omjer benzojeve kiseline u odnosu na anilin približno 1:1. Pored toga je preferirano približno 3 ekvivalenta heksametildisilazida alkalijskog metala; međutim, moguće je koristiti i više od 3 ekvivalenta heksametildisilazida alkalijskog metala. Drugim riječima uobičajeno se koristi približno 3 mola heksametildisilazida alkalijskog metala na svaki 1 mol benzojeve kiseline ili anilina. Litijev heksametildisilazid je također poznat i kao litijev bis(trimetilsilil)amid, koji se može kupiti od Aldrich, Milwaukee, WI.

Odabir heksametildisilazida alkalijskog metala kao baze je važan, jer ta baza daje neočekivani i iznenađujući porast iskorištenja rezultirajuće 2-(N-fenilamino)benzojeve kiseline u odnosu na druge baze. Najviše preferirani heksametildisilazid alkalijskog metala je litijev heksametildisilazid.

Reakcija povezivanja benzojeve kiseline i anilina može biti provedena u procesu koji se odvija u jednoj reakcijskoj posudi ili u procesu koji se odvija u više reakcijskih posuda. Onaj tko je vješt u struci može lako odrediti druge postupke i sekvence za provedbu reakcije povezivanja. U daljnjem tekstu su posebno ilustrirane tri procedure.

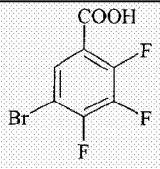
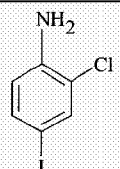
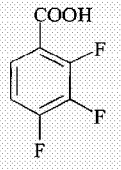
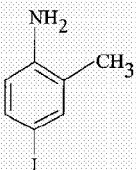
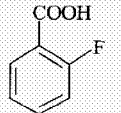
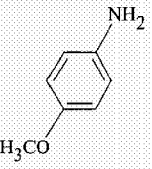
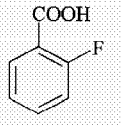
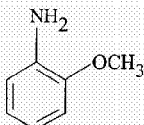
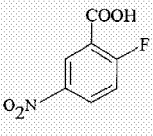
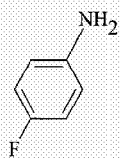
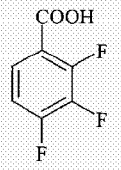
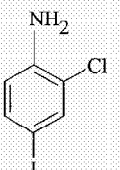
5 Prva procedura, nazvana postupak A, je procedura koja se odvija u dvije reakcijske posude. U prvoj boci, LiHMDS (1 ekvivalent) je dodan u otopinu benzojeve kiseline (1 ekvivalent) u tetrahydrofuranu (THF) pri -78°C . U drugoj boci, LiHMDS (2 ekvivalenta) je dodan u otopinu anilina (1 ekvivalent) u THF-u pri -78°C . Sadržaj iz prve boce je prenet u drugu bocu, a dobivena smjesa je puštena preko noći da dosegne ambijentnu temperature. Produkt je nakon toga pročišćen pomoću flash kromatografije na koloni.

10 Drugi postupak, nazvan postupak B, predstavlja proceduru u jednoj reakcijskoj posudi. I benzojeva kiselina (1 ekvivalent) i anilin (1 ekvivalent) su otopljeni u THF-u. Otopina je ohlađena na -78°C i LiHMDS je dodan, te je smjesa puštena preko noći da se zagrije do ambijentne temperature. Produkt je nakon toga pročišćen pomoću flash kromatografije na koloni.

15 Treći postupak, nazvan postupak C, predstavlja proceduru u dvije reakcijske posude. Postupak C je sličan postupku A, s izuzetkom da su 3 ekvivalenta LiHMDS-a dodana anilinu, praćena otopinom benzojeve kiseline u THF-u.

20 Rezultati spajanja različitih benzojevih kiselina s različitim anilinima su prikazani u tablici 1 danoj u daljnjem tekstu.

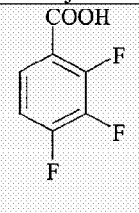
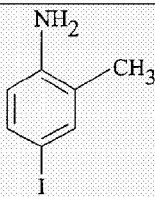
Tablica 1

Benzojeva kiselina	Anilin	Baza	Postupak	Iskorištenje kod izoliranja %	Točka tališta, $^{\circ}\text{C}$
		LiHMDS	A	89	>250
		LiHMDS	B	70	>250
		LiHMDS	A	84	234-235
			B	78	233-234
		LiHMDS	A	71	170-172
		LiHMDS	A	47	
		LiHMDS	A	94	234-235
		LiHMDS	B	58	235-236
		LiHMDS	A	87	228-229

25 Baze temeljene na heksametildisilazidu alkalijskih metala daju neočekivano superiorno iskorištenje 2-(N-fenilamino)benzojeve kiseline u usporedbi s drugim bazama. Na primjer, u reakciji između 2,3,4-trifluorobenzojeve kiseline i 4-jodo-2-metilanilina, iskorištenje je bilo 84% uz upotrebu LiHMDS, a samo 28% uz upotrebu litijevog

diizopropilamina (LDA). Pored toga, kod upotrebe NaH ili trietilamina (TEA) nije zamijećena nikakva reakcija. Rezultati tih usporedbi su prikazani u tablici 2 danoj u daljnjem tekstu.

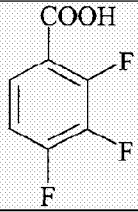
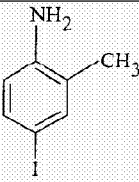
Tablica 2

Benzojeva kiselina	Anilin	Postupak	Baza	% Iskorištenja
		A	LiHMDS	84
		A	NaHMDS	49
		A	KHMDS	77
		B	LDA	29
		B	NaH	0
		B	TEA	0

5

Pored toga je važna količina upotrijebljene baze. Reduciranje broja ekvivalenata s 3 na 2 smanjuje iskorištenje 2-(N-fenilamino)benzojeve kiseline. Rezultati su prikazani u tablici 3. Upotreba više od 3 ekvivalenta baze nije imala značajnijeg utjecaja na iskorištenje.

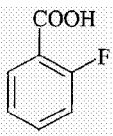
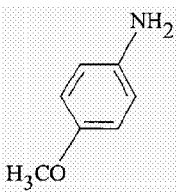
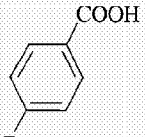
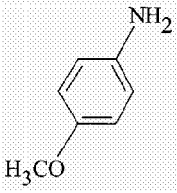
10 Tablica 3

Fluorirani spoj	Anilin	Postupak	Baza	Ekvivalenti baze	% Iskorištenja
		A	LiHMDS	2	26
		A	LiHMDS	3	84
		A	LiHMDS	3,5	88
		A	LiHMDS	4	85

Položaj halogenog atoma u odnosu na karboksilnu skupinu iz benzojeve kiseline je također važan. Na primjer, samo 2-fluorobenzojeve kiseline reagiraju s anilinima da bi dale odgovarajuće 2-(N-fenilamino)benzojeve kiseline. Tablica 4 prikazuje rezultate variranja položaja halogenog atoma u odnosu na karboksilnu skupinu na benzojevoj kiselini.

15

Tablica 4

Fluorirani spoj	Anilin	Postupak	Baza	Iskorištenja
		A	LiHMDS	71
		A	LiHMDS	0

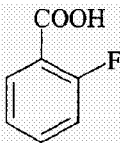
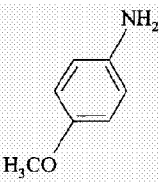
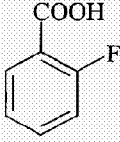
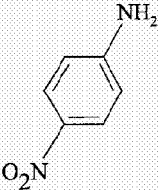
Stoga, reakcija između 2-fluorobenzojeve kiseline i p-anidina daje 71% željenog produkta. Nasuprot tome, kada se koristi 4-fluorobenzojeva kiselina reakcija nije zamijećena.

20

Supstituenti na anilinskom prstenu utječu na iskorištenje dobivene 2-(N-fenilamino)benzojeve kiseline. Na primjer, prisutnost skupina koje daju elektrone, kao što su: $-OC_1-C_6$ alkil, halogen, C_1-C_6 alkil, dialkilamini ili $-SC_1-C_6$ alkil i drugih skupina dobro poznatih onima koji su vješti u struci, povećavaju reaktivnost anilina što rezultira s višim iskorištenjem 2-(N-fenilamino)benzojeve kiseline. Ako su skupine koje odvlače elektrone, kao što su: nitro, halogen, karbonil (i aldehyd i keton), ester, nitril i druge skupine dobro poznate onima koji su vješti u struci, supstituenti na anilinu, reaktivnost opada, a iskorištenje 2-(N-fenilamino)benzojeve kiseline se smanjuje. To otkriće je sažeto u tablici 6.

25

Tablica 6

Fluorirani spoj	Anilin	Ulazni broj	Postupak	Baza	% Iskorištenja
		1	A	LiHMDS	71
		2	A	LiHMDS	0

- 5 Pored toga, prisutnost skupina koje odvlače elektrone na benzojevoj kiselini može povećati reaktivnost benzojeve kiseline s anilinom, i stoga, povećati iskorištenje dobivene 2-(N-fenilamino)benzojeve kiseline.

Reakcija se uobičajeno provodi u otapalu. Najviše preferirana otapala su polarna, aprotična otapala, kao što je: tetrahidrofuran i dietil eter. Temperatura reakcija je odabrana da bi dala najveće iskorištenje. Onaj tko je vješt u struci će lako odabrati pogodnu temperaturu. Preferirano temperaturno područje se kreće od približno -78°C do približno 25°C .

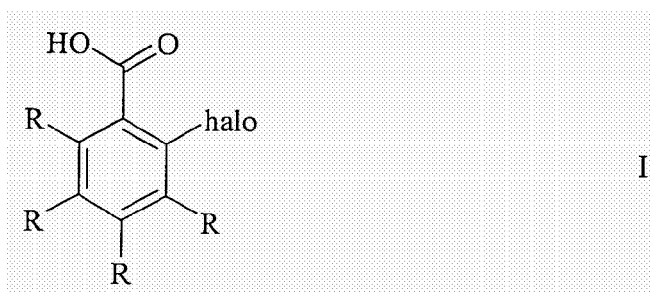
Ovdje navedeni primjeri su namijenjeni ilustraciji izuma i nije im namjera na bilo koji način ograničiti djelokrug specifikacije ili patentnih zahtjeva.

15

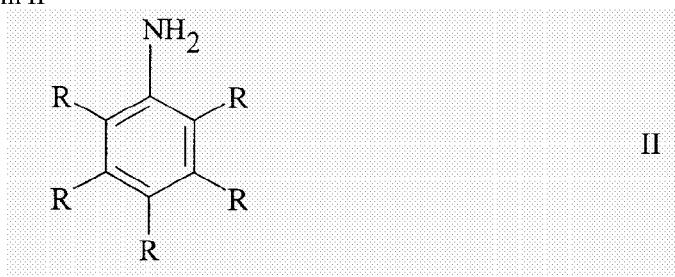
PATENTNI ZAHTEVI

1. Postupak za dobivanje 2-(N-fenilamino)benzojevih kiselina, **naznačen time** da postupak obuhvaća korak u kojem benzojeva kiselina prikazana formulom I:

20

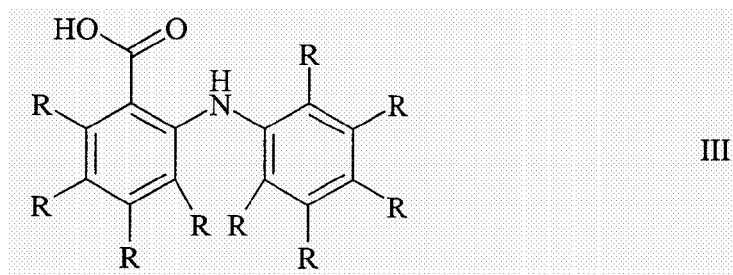


i anilin prikazan formulom II



reagiraju s heksametildisilazidom alkalijskih metala da bi dali 2-(N-fenilamino)benzojevu kiselinu prikazanu formulom III

25



- u kojoj svaki R nezavisno predstavlja vodik, halogen, C₁-C₆ alkil, -OC₁-C₆ alkil, CN, ili NO₂.
2. Postupak iz zahtjeva 1, **naznačen time** da je heksametildisilazid alkalijskih metala litijev heksametildisilazid.
 - 5 3. Postupak iz zahtjeva 1, **naznačen time** da heksametildisilazid alkalijskih metala u odnosu na benzojevu kiselinu čini približno 3 ekvivalenta ili više.
 4. Postupak iz zahtjeva 1, **naznačen time** da je halo supstituent na položaju 2 benzojeve kiseline fluor.
 5. Postupak iz zahtjeva 1, **naznačen time** da je reakcija provedena na temperaturi od približno -78°C do približno 25°C u polarnom aprotičnom otapalu.
 - 10 6. Postupak iz zahtjeva 5, **naznačen time** da je polarno aprotično otapalo tetrahidrofuran.
 7. Postupak iz zahtjeva 1, **naznačen time** da benzojeva kiselina predstavlja 2,3,4,-trifluorbenzojevu kiselinu, a anilin predstavlja 2-kloro-4-jodoanilin.
 8. Postupak iz zahtjeva 1, **naznačen time** da su benzojeva kiselina i anilin dani u molarnom omjeru od približno 1:1.
 9. Postupak iz zahtjeva 1, **naznačen time** da je jedan ili više supstituenata na anilinu skupina koja daje elektrone.
 - 15 10. Postupak iz zahtjeva 9, **naznačen time** da je skupina koja daje elektrone -OCH₃.

SAŽETAK

- 20 Ovaj izum se odnosi na postupak za dobivanje 2-(N-fenilamino)benzojeve kiseline povezivanjem benzojeve kiseline i anilina upotrebom heksametildisilazida alkalijskog metala kao baze.